

**ANNEXE I**  
**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Arepanrix suspension et émulsion pour émulsion injectable  
Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après mélange, 1 dose (0,5 ml) contient :

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène\* analogue à :

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes\*\*

\* cultivé sur oeufs

\*\* hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et à la décision de l'Union Européenne en cas de pandémie.

L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

La suspension et l'émulsion une fois mélangés forment un vaccin multidose en flacon. Voir rubrique 6.5 pour le nombre de doses par flacon.

Excipients : le vaccin contient 5 microgrammes de thiomersal.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est opalescente, translucide à blanchâtre, et peut légèrement sédimenter.

L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Le vaccin grippal pandémique doit être utilisé selon les Recommandations Officielles.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Les recommandations posologiques prennent en compte les données disponibles

- des études cliniques en cours chez des sujets sains qui ont reçu une seule dose de Arepanrix (H1N1)

- des études cliniques chez des sujets sains (y compris les sujets âgés) qui ont reçu deux doses de la formulation de Arepanrix contenant 3.75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

Et aussi :

- des études cliniques en cours chez des sujets sains qui ont reçu une seule dose ou deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent.
- des études cliniques chez des sujets sains qui ont reçu deux doses de vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H5N1 fabriqué selon un procédé différent.

Selon les tranches d'âge les données issues des études cliniques sont limitées (adultes âgés de 60 à 79 ans et enfants âgés de 10 à 17 ans), très limitées (adultes âgés de 80 ans et plus, enfants âgés de 6 mois à 9 ans) ou inexistantes (enfants âgés de moins de 6 mois) avec le vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H5N1 ou de H1N1v fabriqué selon un procédé différent comme décrit dans les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1

#### Adultes de 18 à 60 ans

Une dose de 0,5 ml à une date déterminée.

Les données d'immunogénicité trois semaines après l'administration de Arepanrix (H1N1) lors des essais cliniques suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

Si une deuxième dose est administrée un intervalle d'au moins 3 semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

#### Sujets âgés (>60 ans)

Une dose de 0,5 ml à une date déterminée.

Les données d'immunogénicité trois semaines après l'administration, lors des essais cliniques, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

Si une deuxième dose est administrée un intervalle d'au moins 3 semaines devra être observé entre la première et la deuxième dose.

#### Enfants et adolescents de 10 à 17 ans

Les données d'immunogénicité trois semaines après l'administration, lors des essais cliniques, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, suggèrent que la posologie pourrait être identique à celle recommandée chez l'adulte.

#### Enfants de 6 mois à 9 ans

Une dose de 0,25 ml à une date déterminée.

Les données préliminaires d'immunogénicité obtenues avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, chez un nombre limité d'enfants âgés de 6 à 35 mois montrent, par rapport à la première dose, une augmentation additionnelle de la réponse immunitaire après l'administration d'une seconde dose de 0,25 ml trois semaines après la première dose.

L'administration d'une seconde dose doit prendre en compte les informations mentionnées aux rubriques 4.4, 4.8 et 5.1.

#### Enfants de moins de 6 mois

La vaccination n'est actuellement pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Lorsque Arepanrix est utilisé pour la première dose, il est recommandé de terminer le schéma de vaccination avec Arepanrix (voir rubrique 4.4).

## Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde ou dans la face antérolatérale de la cuisse (en fonction de la masse musculaire).

### **4.3 Contre-indications**

Antécédent de réaction anaphylactique (c'est-à-dire pronostic vital menacé) à l'un des constituants du vaccin ou à des résidus à l'état de traces (tels que l'œuf et les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde et le désoxycholate de sodium). Si la vaccination est jugée nécessaire, l'équipement médical de réanimation doit être disponible immédiatement en cas de besoin.

Voir rubrique 4.4 pour les mises en garde spéciales et les précautions d'emploi.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

L'administration du vaccin à une personne ayant des antécédents d'hypersensibilité (autre qu'une réaction anaphylactique) à la substance active, ou à l'un des excipients, au thiomersal et aux résidus à l'état de traces (tels que l'œuf et les protéines de poulet, l'ovalbumine, le formaldéhyde et le désoxycholate de sodium), doit faire l'objet de précautions.

Comme avec tous les vaccins injectables, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance pour le cas rare où surviendrait une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin.

Si la situation pandémique le permet, la vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

Arepanrix ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire.

Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de Arepanrix par voie sous-cutanée. Aussi, les professionnels de santé doivent évaluer les bénéfices et les risques potentiels liés à l'administration de ce vaccin chez des personnes présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire sauf si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques de saignements.

Il n'y a pas de données concernant l'administration de vaccins avec adjuvant AS03, avant ou après l'administration d'autres types de vaccins grippaux destinés à un usage pré-pandémique ou pandémique.

La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.

Une réponse immunitaire protectrice peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique 5.1).

Les données de sécurité et d'immunogénicité issues des études cliniques avec Arepanrix ou avec le vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, administré à des enfants âgés de moins de 6 mois ne sont pas disponibles. Sont disponibles : des données limitées issues d'une étude clinique avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, administré à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans, des données très limitées issues d'une étude clinique avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent administré à des enfants sains âgés de 6 à 35 mois ainsi que des données limitées issues d'une étude avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H5N1 fabriqué selon un procédé différent, administré à des enfants âgés de 3 à 9 ans.

Des données très limitées avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, chez des enfants âgés de 6 à 35 mois (N=51) ayant reçu deux doses de 0,25 ml (c'est-à-dire la demi-dose adulte) à 3 semaines d'intervalle, montrent une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux (voir rubrique 4.8). En particulier les fréquences de la fièvre (température axillaire  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) peuvent augmenter considérablement après la seconde dose. Aussi il est recommandé chez les jeunes enfants (par exemple jusqu'à 6 ans environ), après chaque vaccination, de surveiller la température et de prendre des mesures pour diminuer la fièvre (comme l'administration d'un médicament antipyrétique si cela s'avère nécessaire d'un point de vue clinique).

Des données limitées issues des études cliniques avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, administré à des adultes âgés de plus de 60 ans sont disponibles.

Il n'y a pas de données de sécurité, d'immunogénicité ou d'efficacité permettant d'interchanger Arepanrix avec d'autres vaccins pandémiques H1N1.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

Les données obtenues sur la co-administration d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, avec un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, un vaccin à virion fragmenté) administré à des adultes sains âgés de 60 ans et plus n'ont pas suggéré d'interférence significative dans la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v. La réponse immunitaire vis-à-vis de Fluarix a été satisfaisante.

La co-administration n'a pas été associée à des taux plus élevés des réactions locales ou systémiques par rapport à l'administration du vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v seul.

Par conséquent les données indiquent que Arepanrix peut être co-administré avec des vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant (en pratiquant des injections dans des membres opposés).

Les données obtenues sur l'administration d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant (Fluarix, un vaccin à virion fragmenté) trois semaines avant une dose de vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, administré à des adultes sains âgés de plus de 60 ans ne suggèrent pas d'interférence significative dans la réponse immunitaire vis-à-vis du vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v. Par conséquent, les données indiquent que Arepanrix peut être administré trois semaines après l'administration d'un vaccin grippal saisonnier sans adjuvant.

Il n'existe pas de données sur la co-administration de Arepanrix avec d'autres vaccins.

Si la co-administration avec un autre vaccin est envisagée, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés.

La réponse immunitaire peut être diminuée si le patient est sous traitement immunosuppresseur.

Après vaccination antigrippale, des réponses faussement positives aux tests sérologiques utilisant la méthode ELISA pour détecter les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), le virus de l'hépatite C et surtout le HTLV-1 peuvent être observées.

Infirmées par la méthode du Western Blot, ces réactions transitoires faussement positives pourraient être dues à la réponse IgM induite par la vaccination.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Il n'y a actuellement aucune donnée disponible concernant l'utilisation de Arepanrix durant la grossesse. Les données chez les femmes enceintes vaccinées avec différents vaccins grippaux inactivés saisonniers sans adjuvant ne suggèrent pas de malformations ou de toxicité fœtale ou néonatale.

Les études sur l'animal avec Arepanrix n'indiquent pas de reprotoxicité (voir rubrique 5.3).

Si cela est jugé nécessaire, l'administration de Arepanrix pendant la grossesse peut être envisagée, en prenant en compte les recommandations officielles.

Arepanrix peut être administré chez les femmes qui allaitent.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4.8 «Effets Indésirables» peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

- Au cours des essais cliniques :

Les événements indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Des études cliniques ont évalué l'incidence des événements indésirables, cités ci-dessous, chez environ 4 500 sujets de 18 ans et plus, ayant reçu une formulation de Arepanrix contenant 3.75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesia/05/2005 (H5N1).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : lymphadénopathie

##### Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie

##### Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées

Peu fréquent : sensations vertigineuses, paresthésie

##### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges

##### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée

##### Affections gastro-intestinales

Fréquent : nausées, diarrhées

Peu fréquent : douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, troubles gastriques

##### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : sueurs

Peu fréquent : prurit, éruption cutanée

##### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très fréquent : arthralgies, myalgies

Peu fréquent : maux de dos, raideur musculo-squelettique, douleur cervicale, spasmes musculaires, douleur aux extrémités

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : douleur au site d'injection, fatigue

Fréquent : rougeur au site d'injection, gonflement au site d'injection, fièvre, frissons

Peu fréquent : réactions au site d'injection (telles que ecchymose, induration, prurit, chaleur), asthénie, douleur thoracique, malaise

Il existe des données additionnelles de réactogénicité obtenues au cours d'essais cliniques menés chez des sujets sains de différentes tranches d'âge à partir de 6 mois ayant reçu un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent. Ces données sont les suivantes :

#### Adultes

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après la première dose (0,5 ml) d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans (N=120) et de plus de 60 ans (N=120). La fréquence des événements indésirables a été similaire dans les deux tranches d'âge, sauf pour rougeur (plus fréquente chez les sujets de plus de 60 ans) et pour frissons et sueurs (plus fréquents chez les sujets de 18 à 60 ans).

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après deux doses de 0,5 ml, espacées de 21 jours, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans. La plupart des symptômes généraux sollicités (tels que fatigue, céphalées, arthralgies, frissons, sueurs et fièvre) ont été observés à des taux plus élevés après la seconde dose comparativement à la première dose.

#### Enfants de 10 à 17 ans

Une étude clinique a évalué la réactogénicité après deux doses de 0,5 ml, espacées de 21 jours, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent chez des enfants âgés de 10 à 17 ans. Il n'a pas été observé d'augmentation de la réactogénicité après la seconde dose comparativement à la première dose. Les symptômes gastro-intestinaux et les frissons ont été rapportés à des taux plus élevés comparativement aux taux ci-dessus rapportés au cours des études cliniques avec le vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H5N1 fabriqué selon un procédé différent.

#### Enfants de 3 à 9 ans

Une étude clinique a évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 5 ans et de 6 à 9 ans ayant reçu une seule demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent. Les fréquences des effets indésirables après la première dose sont listés dans le tableau ci-dessous :

| Effets indésirables | 3 à 5 ans | 6 à 9 ans |
|---------------------|-----------|-----------|
| Douleur             | 60,0%     | 63,1%     |
| Rougeur             | 26,7%     | 23,1%     |
| Gonflement          | 21,7%     | 23,1%     |
| Frissons            | 13,3%     | 10,8%     |
| Sueurs              | 10,0%     | 6,2%      |
| Fièvre (>38°C)      | 10,0%     | 4,6%      |
| Fièvre (>39°C)      | 1,7%      | 0,0%      |
| Diarrhées           | 5,0%      | ND        |
| Somnolence          | 23,3%     | ND        |

|                             |       |       |
|-----------------------------|-------|-------|
| Irritabilité                | 20,0% | ND    |
| Perte d'appétit             | 20,0% | ND    |
| Arthralgie                  | ND    | 15,4% |
| Myalgie                     | ND    | 16,9% |
| Fatigue                     | ND    | 27,7% |
| Symptômes gastrointestinaux | ND    | 13,8% |
| Céphalées                   | ND    | 21,5% |

ND=non disponible

A ce jour, les données de réactogénicité après une seconde demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ne sont pas disponibles. Cependant, une autre étude clinique ayant évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu deux doses adulte (c'est-à-dire 0,5 ml), espacées de 21 jours, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent, a montré une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux après la seconde dose comparativement à la première dose.

#### Enfants de 6 à 35 mois

Une étude clinique ayant évalué la réactogénicité chez des enfants âgés de 6 à 35 mois ayant reçu deux demi-doses adulte (c'est-à-dire 0,25 ml), espacées de 21 jours, d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent a montré une augmentation des réactions au site d'injection et des symptômes généraux, notamment des fréquences de la fièvre axillaire ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) après la seconde dose comparativement à la première dose. Les fréquences par dose des événements indésirables sont présentées ci-dessous :

| Evénements indésirables                        | Après 1 <sup>ère</sup> dose | Après 2 <sup>nde</sup> dose |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Douleur  | 31,4%                       | 41,2%                       |
| Rougeur  | 19,6%                       | 29,4%                       |
| Gonflement                                     | 15,7%                       | 23,5%                       |
| Fièvre axillaire ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) | 5,9%                        | 43,1%                       |
| Fièvre axillaire ( $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ) | 0,0%                        | 3,9%                        |
| Somnolence                                     | 7,8%                        | 35,3%                       |
| Irritabilité                                   | 21,6%                       | 37,3%                       |
| Perte d'appétit                                | 9,8%                        | 39,2%                       |

La réactogénicité a aussi été évaluée chez des adultes sains âgés de 18 à 60 ans ayant reçu une première dose de 0,5 ml de Arepanrix (H1N1) (N=167) ou d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent (N=167). La fréquence des événements indésirables a été similaire entre les deux groupes.

- Au cours de la surveillance après commercialisation

#### Vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent

En plus des événements indésirables rapportés lors des essais cliniques, les événements ci-dessous ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent :

Affection du système immunitaire  
Anaphylaxie, réactions allergiques

Affections du système nerveux  
Convulsions fébriles

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Oedème de Quincke, réactions cutanées généralisées, urticaire

### Vaccins trivalents interpandémiques

Au cours de la surveillance après commercialisation du vaccin grippal trivalent interpandémique, les effets indésirables suivants ont aussi été rapportés :

#### Rare :

Névralgie, thrombocytopénie transitoire.

#### Très rare :

Vascularite avec atteinte rénale transitoire.

Troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré.

Ce vaccin contient du thiomersal (un composant organomercurel) utilisé comme conservateur. Par conséquent, des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique: Vaccin contre la grippe, code ATC : J07BB02

Une autorisation de Mise sur le Marché «conditionnelle» a été octroyée à ce médicament. Ceci signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce médicament. L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information sur ce médicament et ce Résumé des Caractéristiques du Produit sera mis à jour si nécessaire.

Une étude clinique avec Arepanrix (H1N1) apporte des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues jusqu'à trois semaines après l'administration d'une seule dose de 0,5 ml à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans.

Les études cliniques avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent apportent actuellement:

- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose à des adultes sains âgés de 18 à 79 ans.
- des données limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues après l'administration de deux doses à des adultes sains âgés de 18 à 60 ans.
- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose à des adultes sains âgés de plus de 80 ans.
- des données limitées d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule dose de 0,25 ml ou de 0,5 ml, à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans
- des données limitées de sécurité obtenues après l'administration de 0,25 ml ou de deux doses de 0,5 ml à des enfants sains âgés de 10 à 17 ans.
- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une seule demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) à des enfants sains âgés de 3 à 9 ans.

- des données très limitées de sécurité et d'immunogénicité obtenues 3 semaines après l'administration d'une demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) à des enfants sains âgés de 6 à 35 mois.

Des études cliniques avec une formulation de Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/05/2005 (H5N1) apportent des données additionnelles de sécurité et d'immunogénicité chez des adultes sains y compris des sujets âgés.

Réponse immunitaire après administration de Arepanrix (H1N1) chez des adultes âgés de 18 à 60 ans:

Une étude clinique a évalué l'immunogénicité chez des sujets sains âgés de 18 à 60 ans ayant reçu soit Arepanrix (H1N1) (N=167) ou soit un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent (N=167). Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA                      | Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v |  |
|--|--|--|
|  | Arepanrix (H1N1)<br>N=164  | Vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent<br>N=164 |
| Taux de séroprotection <sup>1</sup>    | 100%   | 97,6%  |
| Taux de séroconversion <sup>2</sup>    | 97,6%  | 93,9%  |
| Facteur de séroconversion <sup>3</sup> | 41,5   | 32,0   |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Réponse immunitaire après administration d'un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent

**Adultes de 18 à 60 ans**

Dans deux études cliniques (D-Pan H1N1-007 et D-Pan H1N1-008) évaluant l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v chez des sujets sains âgés de 18 à 60 ans, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA | Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v |  |  |  |   |  |
|-------------------|--|--|--|--|---|--|
|                   | D-Pan H1N1-007   |  |  |  | D-Pan H1N1-008                                |  |
|                   | 21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose                          |  | 21 jours après la 2 <sup>nde</sup> dose      |  | 21 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose       |  |
|                   | Total de sujets recrutés<br>N=60<br>[IC 95%]                     | Sujets séronégatifs avant la vaccination<br>N=37<br>[IC 95%] | Total de sujets recrutés<br>N=59<br>[IC 95%] | Sujets séronégatifs avant la vaccination<br>N=37<br>[IC 95%] | Total de sujets recrutés<br>N=120<br>[IC 95%] | Sujets séronégatifs avant la vaccination<br>N=76<br>[IC 95%] |
| Taux de           | 100%   | 100%   | 100%   | 100%   | 97,5%   | 96,1%  |

|  |                     |                    |                     |                    |                        |                        |
|--|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| séroprotection <sup>1</sup>            | [94,0;100]          | [90,5;100]         | [93,9;100]          | [90,5;100]         | [92,9;99,5]            | [88,9;99,2]            |
| Taux de séroconversion <sup>2</sup>    | 98,3%<br>[91,1;100] | 100%<br>[90,5;100] | 98,3%<br>[90,9;100] | 100%<br>[90,5;100] | 95,0%<br>[89,4;98,1]   | 96,1%<br>[88,9;99,2]   |
| Facteur de séroconversion <sup>3</sup> | 38,1                | 47,0               | 72,9                | 113,3              | 42,15<br>[33,43;53,16] | 50,73<br>[37,84;68,02] |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

### Sujets âgés (>60 ans)

L'étude clinique D-Pan H1N1-008 a aussi évalué l'immunogénicité du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v chez des sujets sains âgés de plus de 60 ans (N=120) (stratifiés par tranches d'âge de 61 à 70 ans, de 71 à 80 ans et de plus de 80 ans). Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA                      | Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v |  |  |  |   |   |
|--|--|--|--|--|---|---|
|  | 61 à 70 ans  |  | 71 à 80 ans                                  |  | >80 ans                                     |   |
|  | Total de sujets recrutés<br>N=75<br>[IC 95%]                     | Sujets séronégatifs avant la vaccination<br>N=43<br>[IC 95%] | Total de sujets recrutés<br>N=40<br>[IC 95%] | Sujets séronégatifs avant la vaccination<br>N=23<br>[IC 95%] | Total de sujets recrutés<br>N=5<br>[IC 95%] | Sujets séronégatifs avant la vaccination<br>N=3<br>[IC 95%] |
| Taux de séroprotection <sup>1</sup>    | 88,0%<br>[78,4;94,4]   | 81,4%<br>[66,6;91,6]   | 87,5%<br>[73,2;95,8]                         | 82,6%<br>[61,2;95,0]   | 80,0%<br>[28,4;99,5]                        | 66,7%<br>[9,4;99,2]   |
| Taux de séroconversion <sup>2</sup>    | 80,0%<br>[69,2;88,4]   | 81,4%<br>[66,6;91,6]   | 77,5%<br>[61,5;89,2]                         | 82,6%<br>[61,2;95,0]   | 80,0%<br>[28,4;99,5]                        | 66,7%<br>[9,4;99,2]   |
| Facteur de séroconversion <sup>3</sup> | 13,5<br>[10,3;17,7]  | 20,3<br>[13,94;28,78]  | 13,5<br>[8,6;21,1]                           | 20,67<br>[11,58;36,88]                                       | 18,4<br>[4,3;78,1]                          | 17,95<br>[0,55;582,25]                                      |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

### Enfants de 10 à 17 ans

Deux études cliniques ont évalué l'immunogénicité d'une demi-dose (0,25 ml) et d'une pleine dose (0,5 ml) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v chez des enfants sains âgés de 10 à 17 ans. Les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA | Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v |  |                                  |  |
|-------------------|--|--|----------------------------------|--|
|                   | Demi-dose  |  | Pleine dose                      |  |
|                   | Total de sujets recrutés<br>N=58                                 | Sujets séronégatifs avant la vaccination | Total de sujets recrutés<br>N=97 | Sujets séronégatifs avant la vaccination |

|  | [IC 95%]             | N=38<br>[IC 95%]     | [IC 95%]             | N=61<br>[IC 95%]     |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Taux de séroprotection <sup>1</sup>    | 98,3%<br>[90,8;100]  | 97,4%<br>[86,2;99,9] | 100%<br>[96,3;100]   | 100%<br>[94,1;100]   |
| Taux de séroconversion <sup>2</sup>    | 96,6%<br>[88,1;99,6] | 97,4%<br>[86,2;99,9] | 96,9%<br>[91,2;99,4] | 100%<br>[94,1;100]   |
| Facteur de séroconversion <sup>3</sup> | 46,7<br>[34,8;62,5]  | 67,0<br>[49,1;91,3]  | 69,0<br>[52,9;68,4]  | 95,8<br>[78,0;117,7] |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

### Enfants de 3 à 9 ans

Au cours d'une étude clinique chez des enfants âgés de 3 à 9 ans ayant reçu une demi-dose (0,25 ml) du vaccin avec adjuvant AS03 contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/California/7/2009 (H1N1)v, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première dose ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA                      | Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
|  | 3 à 5 ans  |  | 6 à 9 ans                                    |  |
|  | Total de sujets recrutés<br>N=30<br>[IC 95%]                     | Sujets séronégatifs avant la vaccination<br>N=27<br>[IC 95%] | Total de sujets recrutés<br>N=30<br>[IC 95%] | Sujets séronégatifs avant la vaccination<br>N=29<br>[IC 95%] |
| Taux de séroprotection <sup>1</sup>    | 100%<br>[88,4;100]   | 100%<br>[87,2;100]   | 100%<br>[88,4;100]                           | 100%<br>[88,1;100]   |
| Taux de séroconversion <sup>2</sup>    | 100%<br>[88,4;100]   | 100%<br>[87,2;100]   | 100%<br>[88,4;100]                           | 100%<br>[88,1;100]   |
| Facteur de séroconversion <sup>3</sup> | 32,4<br>[25,4;41,2]  | 36,4<br>[29,1;45,4]  | 36,3<br>[28,0;47,2]                          | 37,4<br>[28,7;48,7]  |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

### Enfants de 6 à 35 mois

Au cours d'une étude clinique chez des enfants sains âgés de 6 à 35 mois (stratifiés par tranche d'âge de 6 à 11 mois, de 12 à 23 mois et de 24 à 35 mois), les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours après la première et la seconde demi-dose adulte (c'est-à-dire 0,25 ml) ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA | Réponse immunitaire contre la souche A/California/7/2009 (H1N1)v |       |                         |                           |                        |                           |                        |
|-------------------|--|-------|-------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|
|                   | 6 à 11 mois  |       |                         | 12 à 23 mois <sup>4</sup> |                        | 24 à 35 mois <sup>4</sup> |                        |
|                   | Après  | Après | Après 1 <sup>ière</sup> | Après 1 <sup>ière</sup>   | Après 2 <sup>nde</sup> | Après                     | Après 2 <sup>nde</sup> |
|                   |  |       |                         |                           |                        |                           |                        |

|   | 1 <sup>ère</sup> dose                | 2 <sup>nde</sup> dose  | dose  | dose                                 | dose                   | 1 <sup>ère</sup> dose                | dose                   |
|---|--------------------------------------|------------------------|---|--------------------------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|
|   | Total de sujets recrutés<br>[IC 95%] |                        | Sujets<br>séronégatifs<br>avant la<br>vaccination<br>[IC 95%] | Total de sujets recrutés<br>[IC 95%] |                        | Total de sujets recrutés<br>[IC 95%] |                        |
|   | N=17                                 | N = 17                 | N=14  | N=17                                 | N= 16                  | N=16                                 | N= 17                  |
| Taux de<br>séroprotection <sup>1</sup>    | 100%<br>[80,5;100]                   | 100%<br>[80,5;100]     | 100%<br>[76,8;100]  | 100%<br>[80,5;100]                   | 100%<br>[79,4;100]     | 100%<br>[79,4;100]                   | 100%<br>[80,5;100]     |
| Taux de<br>séroconversion <sup>2</sup>    | 94,1%<br>[71,3;99,9]                 | 100%<br>[80,5;100]     | 100%<br>[76,8;100]  | 100%<br>[80,5;100]                   | 100%<br>[79,4;100]     | 100%<br>[79,4;100]                   | 100%<br>[80,5;100]     |
| Facteur de<br>séroconversion <sup>3</sup> | 44,4<br>[24,1;81,5]                  | 221,9<br>[102,6;480,2] | 70,67<br>[51,91;96,20]  | 76,9<br>[55,7;106,1]                 | 378,0<br>[282,0;506,7] | 53,8<br>[40,7;71,1]                  | 409,1<br>[320,7;521,9] |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination;

<sup>4</sup>Tous les sujets étaient séronégatifs avant la vaccination.

Chez les enfants, la pertinence clinique du titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$ 1:40 est inconnue.

L'analyse d'un sous-groupe de 36 sujets âgés de 6 à 35 mois a montré que 80,6 % ont eu un titre sérique en anticorps neutralisants multiplié par 4, 21 jours après la première dose (66,7 % chez 12 sujets âgés de 6 à 11 mois, 91,7 % chez 12 sujets âgés de 12 à 23 mois et 83,3 % chez 12 sujets âgés de 24 à 35 mois).

Réponse immunitaire d'une formulation de Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesie/5/2005 (H5N1) :

Trois études cliniques ont évalué l'immunogénicité d'une formulation de Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesie/5/2005 chez des sujets à partir de 18 ans après administration aux jours J0 et J21.

Dans une étude de consistance de lots, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) 21 jours et 6 mois après la seconde dose ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA                      | Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesie/5/2005 |                   |                  |                   |
|--|---|-------------------|------------------|-------------------|
|  | 18-60 ans   |                   | >60 ans          |                   |
|  | Jour 42<br>N=1 488                                      | Jour 180<br>N=353 | Jour 42<br>N=479 | Jour 180<br>N=104 |
| Taux de séroprotection <sup>1</sup>    | 91%   | 62%               | 76,8%            | 63,5%             |
| Taux de séroconversion <sup>2</sup>    | 91%   | 62%               | 76,4%            | 62,5%             |
| Facteur de séroconversion <sup>3</sup> | 51,4  | 7,4               | 17,2             | 7,8               |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination

Vingt et un jours après la seconde dose, des titres en anticorps neutralisants contre la souche A/Indonesie/5/2005 multipliés par 4 ont été obtenus chez 94,4% des sujets âgés de 18 à 60 ans et chez 80,4% des sujets de plus de 60 ans.

Dans une autre étude clinique, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) chez les sujets âgés de 18 à 64 ans ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA                      | Réponse immunitaire contre la souche A/Indonesie/5/2005 |               |                |
|--|---|---------------|----------------|
|  | J 21<br>N=145   | J 42<br>N=145 | J 180<br>N=141 |
| Taux de séroprotection <sup>1</sup>    | 42,1%   | 97,2%         | 54,6%          |
| Taux de séroconversion <sup>2</sup>    | 42,1%   | 97,2%         | 54,6%          |
| Facteur de séroconversion <sup>3</sup> | 4,5   | 92,9          | 5,6            |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40 ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Des titres en anticorps neutralisants contre la souche A/Indonesie/5/2005 multipliés par 4 ont été obtenus chez 76,6% des sujets à J21, chez 97,9% des sujets à J42 et chez 91,5% des sujets à J180.

Réponse immunitaire croisée induite par une formulation de Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesie/5/2005 (H5N1) :

Dans l'étude de consistance de lots, des titres en anticorps neutralisants contre A/Vietnam/1194/2004 multipliés par 4 ont été obtenus chez 65,5% des sujets de 18 à 60 ans et chez 24,1% des sujets de plus de 60 ans.

Dans une autre étude clinique, les réponses en anticorps anti-hémagglutinine (anti-HA) contre A/Vietnam/1194/2004 après administration d'une formulation Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine dérivée de A/Indonesia/5/2005 ont été les suivantes :

| Anticorps anti-HA                      | Réponse immunitaire contre la souche<br>A/Vietnam/1194/2004 |               |                |
|--|---|---------------|----------------|
|  | J 21<br>N=145   | J 42<br>N=145 | J 180<br>N=141 |
| Taux de séroprotection <sup>1</sup>    | 15,2%   | 64,1%         | 10,6%          |
| Taux de séroconversion <sup>2</sup>    | 13,1%   | 62,1%         | 9,2%           |
| Facteur de séroconversion <sup>3</sup> | 1,9   | 7,6           | 1,7            |

<sup>1</sup>Taux de séroprotection : pourcentage de sujets ayant un titre d'inhibition de l'hémagglutination (IH)  $\geq$  1:40 ;

<sup>2</sup>Taux de séroconversion : pourcentage de sujets soit séronégatifs avant la vaccination et ayant un taux protecteur après vaccination  $\geq$  1:40, soit séropositifs avant la vaccination et ayant un titre multiplié par 4 ;

<sup>3</sup>Facteur de séroconversion : rapport de la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) post-vaccination et pré-vaccination.

Des titres en anticorps neutralisants multipliés par 4 contre A/Vietnam/1194/2004 ont été observés chez 44,7% des sujets à J21, chez 53,2% des sujets à J42 et chez 38,3% des sujets à J180

#### Informations issues des données non-cliniques :

La capacité du vaccin à induire une protection contre les souches homologues et hétérologues du vaccin a été évaluée en non-clinique avec A/Indonesia/05/05 (H5N1) en utilisant des inoculations d'épreuve (challenge) chez le furet.

- Inoculation d'épreuve avec une souche homologue pandémique H5N1 (A/Indonesia/5/05)

Dans cette expérience de protection, les furets (six furets par groupe) ont été immunisés par voie intramusculaire avec une formulation de vaccin contenant trois doses différentes d'antigène H5N1 (7,5 ; 3,8 et 1,9 microgrammes d'hémagglutinine) avec la dose habituelle ou la demi-dose d'adjuvant AS03. Les groupes contrôles ont inclus des furets vaccinés avec l'adjuvant seul et le vaccin sans adjuvant (7,5 microgrammes d'hémagglutinine). Les furets immunisés avec le vaccin grippal H5N1 sans adjuvant n'ont pas été protégés contre la mort et ont montré des charges virales pulmonaires et un degré d'excrétion virale au niveau des voies respiratoires supérieures semblables à ceux observés chez les furets ayant reçu l'adjuvant seul. A l'inverse, l'association des différentes doses d'antigène H5N1 avec l'adjuvant AS03 a pu protéger contre la mortalité et réduire la charge virale pulmonaire ainsi que l'excrétion virale après l'inoculation d'épreuve intra-trachéale d'un homologue sauvage du virus H5N1. Les dosages sérologiques ont indiqué une corrélation directe entre les titres d'inhibition de l'hémagglutination (IH) et les titres en anticorps neutralisants induits par les vaccins chez les animaux protégés comparativement aux groupes contrôles antigène et adjuvant.

- Inoculation d'épreuve avec une souche hétérologue pandémique H5N1 (A/Hong Kong/156/97)

Dans cette expérience de protection, les furets (six furets par groupe) ont été immunisés par voie intramusculaire avec une formulation de vaccin contenant quatre doses différentes d'antigène H5N1 (3,75 ; 1,5 ; 0,6 ; 0,24 microgrammes d'hémagglutinine) avec une demi-dose d'adjuvant AS03. De plus, un groupe de six furets a été immunisé avec une formulation de vaccin contenant 3,75 microgrammes d'antigène H5N1 + une pleine dose d'adjuvant AS03 et un groupe contrôle de furets a reçu un vaccin sans adjuvant (3,75 microgrammes de HA). Les résultats de cette étude du challenge hétérologue montrent une protection de 80,7% à 100% pour toutes les formulations de vaccin avec adjuvant comparativement à une protection de 43% pour le vaccin sans adjuvant, montrant le bénéfice de l'ajout de l'adjuvant AS03.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

## 5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non-cliniques obtenues avec Arepanrix contenant 3,75 microgrammes d'hémagglutinine (HA) dérivée de A/Indonesia/5/2005 (H5N1), n'ont pas révélé de risques particuliers pour l'Homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicité avec une dose unique ou répétée, tolérance locale, fertilité chez la femelle, toxicité embryofœtale et post-natale (jusqu'à la fin de la période de lactation).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

*Flacon de suspension :*

Thiomersal  
Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique anhydre (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Phosphate monopotassique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Chlorure de potassium (KCl)  
Eau pour préparations injectables

*Flacon d'émulsion :*

Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique anhydre (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Phosphate monopotassique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Chlorure de potassium (KCl)  
Eau pour préparations injectables

Pour les adjuvants, voir rubrique 2.

### 6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### 6.3 Durée de conservation

12 mois.

Après mélange, le vaccin doit être administré dans les 24 heures. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C).

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient :

- une boîte de 50 flacons (verre de type I) de 2,5 ml de suspension (0,25 ml x 10 doses) munis d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle).
- deux boîtes de 25 flacons (verre de type I) de 2,5 ml d'émulsion (0,25 ml x 10 doses) munis d'un bouchon-piston (caoutchouc butyle).

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) correspond à 10 doses de vaccin (5 ml).

## 6.6 Précautions particulières de manipulation

Arepanrix se présente en deux flacons :

Suspension : flacon multidose contenant l'antigène.

Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenés à température ambiante. Des dépôts blanchâtres peuvent être observés dans le flacon de suspension; ces dépôts font partie de l'aspect physique normal de la suspension. L'émulsion présente un aspect blanchâtre.
2. Chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère (autres que les dépôts blanchâtres décrits ci-dessus) et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
3. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène.
4. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
5. Le volume du flacon de Arepanrix après mélange est au moins de 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2).
6. Le flacon doit être agité avant chaque administration, inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
7. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml (dose totale) ou 0,25 ml (demi-dose) doit être prélevée avec une seringue pour injection et administrée par voie intramusculaire.
8. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (2°C - 8°C) soit à température ambiante sans dépasser 25°C. S'il est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante avant chaque prélèvement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89

B-1330 Rixensart, Belgique

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/624/001

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 23/03/2010

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

**ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

IB Biomedical Corporation of Quebec doing business as  
GlaxoSmithKline Biologicals North America  
2323 du parc Technologique Blvd.  
Saint-Foy, Quebec,  
Canada G1P 4R8

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.  
89, rue de l'Institut  
B-1330 Rixensart  
Belgique

**B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

Arepanrix ne peut être commercialisé que si une pandémie de grippe a été déclarée officiellement par l'OMS/UE et à la condition que le titulaire de l'AMM de Arepanrix prenne en considération la souche pandémique officiellement déclarée.

**• CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

- Le Demandeur /Titulaire devra se mettre d'accord avec les Etats Membres sur les mesures facilitant l'identification et la traçabilité du vaccin pandémique A/H1N1 administré à chaque sujet, afin de minimiser les erreurs médicamenteuses et d'aider les sujets vaccinés et les professionnels de santé à notifier les réactions indésirables. Le Titulaire devra vérifier les risques possibles de confusion d'aspect avec un autre vaccin pandémique fourni au sein de l'UE.
- Le Demandeur /Titulaire devra se mettre d'accord avec les Etats Membres sur les mécanismes permettant aux sujets vaccinés et aux professionnels de santé d'avoir un accès permanent aux informations mises à jour relatives à Arepanrix.
- Le Demandeur /Titulaire devra se mettre d'accord avec les Etats Membres sur la mise à disposition d'une communication ciblée pour les professionnels de santé relative :
  - Au mode de préparation du vaccin avant administration.
  - A la nature des événements indésirables à notifier en priorité, c'est-à-dire, les réactions mettant en jeu le pronostic vital, les réactions sévères inattendues, les effets indésirables d'intérêt spécifiques (AESI).
  - Aux données minimales devant être transmises dans les rapports de sécurité individuels, y compris le nom de marque, le fabricant de vaccin et le numéro de lot pour faciliter l'évaluation et l'identification du vaccin administré à chaque sujet.

- A la procédure de notification des réactions indésirables, si un système de notification spécifique a été mis en place.

- **AUTRES CONDITIONS**

*Libération officielle des lots* : conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE modifiée, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire public ou un laboratoire désigné à cet effet.

*Système de pharmacovigilance*

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, tel que décrit dans la version 3.05 (datant de septembre 2009) présentée dans le module 1.8.1 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionne avant que le produit soit mis sur le marché et pendant toute la durée d'utilisation du produit.

Soumission des PSUR pendant la période de pandémie grippale :

Pendant une période de pandémie, la fréquence de soumission des rapports périodiques de sécurité spécifiée dans l'article 24 du Règlement (CE) N° 726/2004 ne sera pas adaptée pour la surveillance de la tolérance du vaccin pandémique pour lequel un haut niveau d'exposition est prévu sur une courte période de temps. Une telle situation nécessite une notification rapide des informations relatives à la tolérance du produit, car elles peuvent avoir des conséquences importantes sur le rapport bénéfice/risque lors d'une pandémie. Une analyse rapide des informations cumulatives de tolérance, compte tenu de l'étendue de l'exposition sera capitale pour les décisions réglementaires et une protection de la population à vacciner. Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché devra soumettre sur une base mensuelle un PSUR simplifié dont le calendrier, le format, et le contenu sont définis par les recommandations du CHMP relatives au plan de pharmacovigilance inclus dans le dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché d'un vaccin grippal pandémique (EMEA/359381/2009) en tant que partie du « Plan de Gestion du Risque » et leurs mises à jour ultérieures.

*Plan de Gestion du Risque*

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché s'engage à réaliser les études et les activités de pharmacovigilance détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, tel qu'accepté dans la version 4 (datant de Janvier 2010) du Plan de Gestion du Risque (PGR) présentée dans le module 1.8.2 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le marché, ainsi que dans toutes les mises à jour ultérieures du PGR établies par le CHMP.

**C. OBLIGATIONS SPECIFIQUES A REMPLIR PAR LE TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Le Demandeur/Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit mener à son terme le programme des études suivant, selon le calendrier spécifié, dont les résultats serviront de base pour la réévaluation continue du rapport bénéfice/risque

| Domaine  | Description  | Dates                            |
|----------|--|----------------------------------|
| Qualité  | Le titulaire s'engage à ne pas libérer les lots préparés selon le processus de formulation et de remplissage additionnel avant que les données appropriées de validation aient été soumises et approuvées (RR#7Q5)   | 31-Janvier-2010                  |
| Qualité  | Le demandeur/titulaire s'engage à fixer à un maximum de 20% la diminution du contenu en hémagglutinine HA de la substance active et à réexaminer ce point quand les données H1N1 seront disponibles. (soulevé en Q1 RR#13)   | 26-Février-2010                  |
| Clinique | Le demandeur/titulaire s'engage à fournir le rapport abrégé de l'étude suivante réalisée chez les enfants :<br>Etude Q-Pan H1N1-003 (6 mois à 8 ans, Recherche de doses) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport abrégé post dose 1 :<br/>Vague 1 données immunologiques, symptômes sollicités et non sollicités, effets indésirables graves</li> <li>- Rapport abrégé post dose 2 :<br/>Vagues 1 et 2 données immunologiques, symptômes sollicités et non sollicités, effets indésirables graves.</li> </ul> | 05 Mars 2010<br><br>04 Juin 2010 |
| Clinique | Le demandeur/titulaire s'engage à fournir le rapport abrégé de l'étude suivante réalisée chez les adultes:<br>Etude Q-Pan H1N1-001 : rapport abrégé post dose 1 et post dose 2 (≥ 18 ans, Recherche de dose. Vaccin avec adjuvant versus sans adjuvant)  | 30 Avril 2010                    |
| Clinique | Le demandeur/titulaire s'engage à fournir le rapport abrégé de l'étude suivante réalisée chez les adultes:<br>Etude Q-Pan H1N1-019 (18 à 60 ans, Effet trivalent et co-administration) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport abrégé post dose 3 (immunologie, symptômes sollicités et non sollicités, effets indésirables graves).</li> </ul>   | 04 Juin 2010                     |
| Clinique | Le demandeur/titulaire s'engage à fournir le rapport abrégé de l'étude suivante réalisée chez les enfants :<br>Etude Q-Pan H1N1-031 (9 à 17 ans, Sécurité et Immunogénicité) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport abrégé post dose 1 &amp; post dose 2 (symptômes sollicités et non sollicités, effets indésirables graves).</li> </ul>  | 04 Juin 2010                     |

|                   |   |   |
|-------------------|---|---|
| Clinique          | <p>Le demandeur/titulaire s'engage à fournir le rapport abrégé de l'étude suivante réalisée chez les enfants</p> <p>Etude Q-Pan H1N1-032 (2 à 5 mois, Sécurité et Immunogénicité)</p> <p>Rapport abrégé post dose 1 &amp; post dose 2 (symptômes sollicités et non sollicités, effets indésirables graves).</p>   | <p>08 Juillet 2010 (en fonction de l'inclusion des sujets et de la disponibilité des données)</p>   |
| Pharmacovigilance | <p>Le demandeur/titulaire conduira une étude de cohorte prospective et une étude de cohorte rétrospective de sécurité avec Arepanrix chez au moins 9 000 sujets, conformément au protocole soumis dans le Plan de Gestion du Risque. Les résultats intermédiaires et finaux seront soumis 1 semaine après leur disponibilité.</p>   | <p>Calendrier décrit dans le PGR</p> <p><i>Cohorte prospective</i> : début 23 octobre 2009. Premiers résultats disponibles : février 2010.</p> <p><i>Cohorte rétrospective</i> : à initier en février 2010 ; Analyse préliminaire en avril</p>                              |
| Pharmacovigilance | <p>Le titulaire s'engage à fournir les résultats d'une étude issue d'un registre de grossesse établi avec Arepanrix.</p>  | <p>Les résultats, y compris toute l'analyse préliminaire, seront fournis dans le PSUR simplifié</p>   |
| Pharmacovigilance | <p>Le demandeur/titulaire s'engage à continuer l'étude d'efficacité en cours avec Arepanrix et à soumettre les résultats 1 semaine après leur disponibilité.</p>  | <p>Résultats soumis 1 semaine après leur disponibilité.</p> <p>Etude initiée en octobre 2009 ; Rapport final prévu en avril 2010</p>  |
| Pharmacovigilance | <p>Le demandeur/titulaire s'engage à soutenir une étude post AMM chez des sujets immunodéprimés (adultes porteurs du VIH) menée par le PCIRN (Public Health Agency of Canada - Canadian Institutes of Health Research Influenza Research Network) et à en fournir les résultats finaux.</p>   | <p>Le statut actualisé et les résultats disponibles, y compris toutes les analyses préliminaires, doivent être fournis dans le PSUR simplifié.</p>  |
| Pharmacovigilance | <p>Le titulaire s'engage à établir le mécanisme d'investigation rapide de tout problème pouvant survenir concernant la sécurité et l'efficacité qui pourrait modifier le rapport bénéfice-risque du vaccin</p> <p>Le titulaire devra fournir un inventaire de toute base de données valable prête à être utilisée afin de permettre une analyse rapide des problèmes modifiant le rapport bénéfice-risque du vaccin.</p> <p>Les détails des bases de données (par exemple données sources, caractéristiques des données, analyses potentielles) devront être rapportés.</p> | <p>Les caractéristiques et la validité de ces sources doit être approuvée par l'EMA dans le mois suivant la décision de la Commission approuvant l'autorisation de mise sur le marché, afin de mener des études complémentaires sur le nouveau rapport bénéfice-risque.</p> |

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE ET NOTICE**

*Ce médicament n'est plus autorisé*

**A. ETIQUETAGE**

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**CONDITIONNEMENT CONTENANT 1 BOÎTE DE 50 FLACONS DE SUSPENSION ET 2 BOÎTES DE 25 FLACONS D'ÉMULSION**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Arepanrix suspension et émulsion pour émulsion injectable  
Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Après mélange, 1 dose (0,5 ml) contient :

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène analogue à:

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes\*

L'adjuvant AS03 est composé de squalène, de DL- $\alpha$ -tocophérol et de polysorbate 80

\* hémagglutinine

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Thiomersal  
Chlorure de sodium (NaCl)  
Phosphate disodique anhydre (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)  
Phosphate monopotassique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)  
Chlorure de potassium (KCl)  
Eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Suspension et émulsion pour émulsion injectable

50 flacons : suspension (antigène)

50 flacons : émulsion (adjuvant)

Le volume après mélange d'un flacon de suspension (2,5 ml) avec un flacon d'émulsion (2,5 ml) correspond à **10 doses** de vaccin (5 ml).

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire  
Agiter avant emploi.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

La suspension et l'émulsion doivent être mélangées avant administration.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Eliminer conformément à la réglementation en vigueur.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut 89  
B-1330 Rixensart, Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/624/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTES DE 50 FLACONS DE SUSPENSION (ANTIGENE)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Suspension pour émulsion injectable pour Arepanrix  
Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène\* équivalent à

3,75 microgrammes d'hémagglutinine / dose

\* Antigène : A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Thiomersal, chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Antigène en suspension injectable

50 flacons : suspension

2,5 ml/flacon.

Après mélange avec l'émulsion d'adjuvant : **10 doses** de 0,5 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire

Agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Suspension devant être exclusivement mélangée avec l'adjuvant sous forme d'émulsion avant administration.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/624/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

**BOÎTE DE 25 FLACONS D'EMULSION (ADJUVANT)**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Emulsion pour émulsion injectable pour Arepanrix

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Contient : Adjuvant AS03 composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes)

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : Chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Adjuvant sous forme d'émulsion pour émulsion injectable  
25 flacons : émulsion  
2,5 ml

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire  
Agiter avant emploi.  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**

Emulsion devant être exclusivement mélangée avec l'antigène en suspension avant administration.

**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

GSK Biologicals, Rixensart - Belgique

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/10/624/001

**13. NUMERO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**FLACON DE SUSPENSION**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Antigène en suspension pour Arepanrix  
Vaccin grippal pandémique  
A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A)  
I.M

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Mélanger avec l'adjuvant sous forme d'émulsion avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP  
Après mélange : utiliser dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Date et heure du mélange :

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

2,5 ml  
Après mélange avec l'adjuvant sous forme d'émulsion : 10 doses de 0,5 ml

**6. AUTRES**

A conserver entre +2°C et +8°C, ne pas congeler, à protéger de la lumière.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**FLACON D'EMULSION**

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Adjuvant sous forme d'émulsion pour Arepanrix  
I.M.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Mélanger avec l'antigène avant utilisation

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP

**4. NUMERO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

2,5 ml

**6. AUTRES**

A conserver entre +2°C et +8°C, ne pas congeler, à protéger de la lumière.

Ce médicament n'est plus autorisé

**B. NOTICE**

Ce médicament n'est plus autorisé

## NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

**Arepanrix suspension et émulsion pour émulsion injectable**  
Vaccin grippal pandémique (H1N1) (virion fragmenté, inactivé, avec adjuvant)

**Pour avoir des informations le plus à jour possible veuillez consulter le site Internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) : <http://www.emea.europa.eu/>.**

**Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de vous faire vacciner.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin.

### **Dans cette notice**

1. Qu'est-ce qu'Arepanrix et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Arepanrix
3. Comment est administré Arepanrix
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Arepanrix
6. Informations supplémentaires

### **1. Qu'est-ce qu'Arepanrix et dans quel cas est-il utilisé**

Arepanrix est un vaccin pour prévenir la grippe pandémique.

La grippe pandémique est un type de grippe qui apparaît toutes les quelques décennies et qui se répand rapidement à travers le monde. Les symptômes d'une grippe pandémique sont similaires à ceux de la grippe saisonnière mais peuvent être plus sévères.

Lorsqu'une personne reçoit le vaccin, le système immunitaire (le système de défense naturelle de l'organisme) fabrique sa propre protection (anticorps) contre la maladie. Aucun des composants contenus dans le vaccin ne peut provoquer la grippe.

Comme avec tous les vaccins, Arepanrix peut ne pas protéger complètement toutes les personnes qui sont vaccinées.

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Arepanrix**

#### **Vous ne devez pas recevoir Arepanrix**

- Si vous avez déjà présenté une réaction allergique soudaine, menaçant le pronostic vital, à l'un des composants d'Arepanrix (ils sont listés à la fin de cette notice) ou à tout autre composant pouvant être présent à l'état de traces tel que : œuf et protéines de poulet, ovalbumine, formaldéhyde ou désoxycholate de sodium. Les signes d'une réaction allergique peuvent prendre la forme d'une éruption cutanée avec démangeaisons, d'une difficulté respiratoire et d'un gonflement du visage ou de la langue. Toutefois, en cas de pandémie, la vaccination peut être recommandée dans votre cas sous réserve qu'un traitement médical approprié soit disponible immédiatement en cas de réaction allergique.

Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir ce vaccin.

#### **Faites attention avec Arepanrix**

- Si vous avez présenté une réaction allergique, autre qu'une réaction allergique menaçant le pronostic vital, à un composant du vaccin, au thiomersal, à l'œuf, aux protéines de poulet, à l'ovalbumine, au formaldéhyde ou au désoxycholate de sodium (voir rubrique 6 « Informations supplémentaires »).
- Si vous avez une infection sévère avec une température élevée (supérieure à 38°C). Si c'est le cas, alors votre vaccination sera normalement reportée jusqu'à ce que vous vous sentiez mieux. Une infection bénigne comme un rhume ne devrait pas être un problème, mais votre médecin vous informera si vous pouvez être vacciné avec Arepanrix.
- Si vous avez une réponse immunitaire diminuée (en raison par exemple d'un traitement immunodépresseur comme les corticoïdes ou la chimiothérapie),
- Si vous devez passer des examens sanguins pour savoir si vous êtes infecté par certains virus. Durant les premières semaines après une vaccination avec Arepanrix, les résultats de ces tests peuvent être faux. Prévenez le médecin qui vous a prescrit ces tests que vous avez récemment été vacciné par Arepanrix.

Dans tous les cas, **PARLEZ-EN A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE INFIRMIER(E)**, car la vaccination pourrait ne pas être recommandée ou devrait être retardée.

Si votre enfant reçoit ce vaccin, vous devez savoir que les effets indésirables peuvent être plus intenses après la seconde dose, notamment la température de plus de 38°C. Aussi est-il recommandé, après chaque dose, de surveiller la température et de prendre des mesures pour abaisser la température (comme donner du paracétamol ou d'autres médicaments abaissant la fièvre).

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous avez des problèmes de saignements ou si vous avez facilement des bleus.

#### **Utilisation d'autres médicaments**

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou si vous avez reçu récemment tout autre vaccin, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

Arepanrix peut-être administré en même temps qu'un vaccin grippal saisonnier qui ne contient pas d'adjuvant.

Les personnes ayant reçu un vaccin grippal saisonnier ne contenant pas d'adjuvant peuvent recevoir Arepanrix après un intervalle d'au moins trois semaines.

Il n'existe pas de données sur l'administration d'Arepanrix en même temps que d'autres vaccins. Il n'existe pas de données sur l'administration de vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent en même temps que des vaccins autres que les vaccins grippaux saisonniers sans adjuvant. Cependant, si cela ne peut être évité, l'autre vaccin devra être administré dans un autre membre. Dans ce cas là, vous devez savoir que les effets indésirables éventuels peuvent être alors plus intenses.

#### **Grossesse et allaitement**

Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, ou bien si vous envisagez de l'être. Vous devez discuter avec votre médecin pour savoir si vous devez recevoir Arepanrix.

Le vaccin peut être utilisé lorsque vous allaitez.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certains des effets mentionnés ci-dessous en rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels » peuvent affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

#### **Informations importantes concernant certains composants d'Arepanrix**

Ce vaccin contient du thiomersal comme conservateur, et il peut entraîner une réaction allergique. Informez votre médecin si vous êtes allergique.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium et moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire quasiment sans sodium et sans potassium.

### **3. Comment est administré Arepanrix**

Votre médecin ou votre infirmier/ère vous administrera ce vaccin sur la base des recommandations officielles.

Le vaccin sera injecté dans le muscle (habituellement dans le haut du bras).

#### Adultes, y compris les sujets âgés et les enfants à partir de 10 ans

Une dose (0,5 ml) de vaccin vous sera administrée.

Des données cliniques avec un vaccin avec adjuvant AS03 contenant l'hémagglutinine dérivée de H1N1v fabriqué selon un procédé différent suggèrent qu'une seule dose pourrait être suffisante.

Si une deuxième dose est administrée il doit y avoir un intervalle d'au moins 3 semaines entre la première et la deuxième dose.

#### Enfants âgés de 6 mois à 9 ans

Une dose (0,25 ml) de vaccin sera administrée.

Si une deuxième dose de 0,25 ml est administrée il doit y avoir un intervalle d'au moins 3 semaines entre la première et la deuxième dose.

#### Enfants âgés de moins de 6 mois

La vaccination n'est actuellement pas recommandée dans cette tranche d'âge.

Lorsqu'Arepanrix est utilisé pour la première dose, il est recommandé d'utiliser Arepanrix (et non un autre vaccin contre H1N1) pour terminer le schéma de vaccination.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, Arepanrix est susceptible de provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des réactions allergiques peuvent survenir après la vaccination, dans de rares cas celles-ci peuvent conduire à un choc. Les médecins sont informés de cette possibilité et disposent de traitements d'urgence pour de tels cas.

La fréquence d'effets indésirables possibles listée ci-dessous est définie selon la convention suivante :

Très fréquent (affecte plus de 1 personne sur 10)

Fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 100)

Peu fréquent (affecte 1 à 10 personnes sur 1 000)

Rare (affecte 1 à 10 personnes sur 10 000)

Très rare (affecte moins de 1 personne sur 10 000)

Les effets indésirables survenus avec Arepanrix au cours des essais cliniques chez des adultes (y compris des sujets âgés). Dans ces essais cliniques la plupart des effets indésirables a été de nature modérée et de courte durée. Les effets indésirables ont été généralement similaires à ceux des vaccins de la grippe saisonnière.

Ces effets indésirables ont été aussi observés avec des fréquences similaires au cours des études cliniques menées avec un vaccin similaire (H1N1) chez les adultes y compris les sujets âgés et chez les enfants âgés de 10 à 17 ans, sauf pour la rougeur (rare chez les adultes et fréquente chez les sujets âgés) et la fièvre (rare chez les adultes et les sujets âgés). Les symptômes gastro-intestinaux et les frissons ont été rapportés à des taux plus élevés chez les enfants âgés 10 à 17 ans. Chez les enfants

âgés de 3 à 9 ans ayant reçu une première demi-dose adulte d'un vaccin similaire (H1N1), les effets indésirables ont été similaires à ceux rapportés chez les adultes, à l'exception des frissons, de la sueur et des symptômes gastro-intestinaux qui ont été rapportés à des taux plus élevés chez les enfants âgés de 3 à 9 ans. De plus, chez les enfants âgés 3 à 5 ans, la somnolence, l'irritabilité et la perte d'appétit ont été rapportées de manière très fréquente.

**Très fréquent :**

- Douleur au site d'injection
- Maux de tête
- Fatigue
- Douleurs musculaires, douleurs articulaires

**Fréquent :**

- Rougeur et gonflement au site d'injection
- Fièvre
- Sueurs
- Frissons
- Diarrhées, nausées

**Peu fréquent :**

- Réactions au site d'injection telles que bleu, induration, démangeaison, chaleur
- Gonflement des ganglions des aisselles
- Sensations vertigineuses
- Malaise
- Faiblesse inhabituelle
- Vomissements, douleurs abdominales, troubles gastriques, brûlures d'estomac
- Insomnie
- Picotements ou engourdissement des mains ou des pieds
- Essoufflement
- Douleurs dans la poitrine
- Démangeaisons, éruption cutanée
- Mal au dos ou au cou, raideur des muscles, spasmes musculaires, douleurs aux extrémités telles que les jambes ou les bras.

Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, fièvre et irritabilité ont été observées plus souvent après l'administration d'une demi-dose adulte (0,25 ml) d'un vaccin similaire (H1N1) que chez les enfants âgés de 3 à 9 ans après l'administration d'une demi-dose adulte (0,25 ml) d'un vaccin similaire (H5N1).

Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, ayant reçu deux doses de 0,25 ml (c'est-à-dire la demi-dose adulte), les effets indésirables après la seconde dose ont été plus intenses surtout la fièvre qui a été observée très fréquemment.

Ces effets indésirables disparaissent généralement sans traitement en 1 ou 2 jours. Si ceux-ci persistent, CONSULTEZ VOTRE MEDECIN.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus au cours de la surveillance après commercialisation d'un vaccin similaire H1N1. Ces effets indésirables sont susceptibles de survenir avec Arepanrix .:

- Réactions allergiques pouvant conduire à une baisse sévère de la pression artérielle qui, si elle n'est pas traitée, peut conduire à un choc. Les médecins sont informés de cette possibilité et disposent de traitements d'urgence pour de tels cas.
- Réactions cutanées généralisées y compris gonflement du visage de la bouche, de langue et de la gorge pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer et urticaire.
- Convulsions liées à la fièvre.

Les effets indésirables cités ci-dessous sont survenus dans les jours ou semaines suivant la vaccination annuelle habituelle avec les vaccins grippaux saisonniers. Ces effets indésirables sont susceptibles de survenir avec Arepanrix.

**Rare :**

- Douleurs sévères pulsatiles ou lancinantes sur le trajet d'un ou plusieurs nerfs
- Taux anormalement bas de plaquettes pouvant entraîner des saignements ou des bleus

**Très rare :**

- Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins pouvant entraîner des éruptions cutanées, douleurs articulaires et problèmes au niveau du rein)
- Troubles neurologiques tels que encéphalomyélite (inflammation du système nerveux central), névrite (inflammation des nerfs) et un type de paralysie connue sous le nom de Syndrome de Guillain-Barré

Si l'un de ces effets indésirables apparaît, veuillez en informer immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

## 5. Comment conserver Arepanrix

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**Avant mélange du vaccin :**

Ne pas utiliser la suspension et l'émulsion après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

**Après mélange du vaccin :**

Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures et conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. Informations supplémentaires

### Que contient Arepanrix

• **Substance active :**

Virus de la grippe fragmenté inactivé, contenant un antigène\* analogue à :

A/California/7/2009 (H1N1)v-souche analogue (X-179A) 3,75 microgrammes\*\* par dose de 0,5 ml

\* cultivé sur oeufs

\*\* exprimé en microgrammes d'hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS et à la décision de l'Union Européenne en cas de pandémie.

- **Adjuvant :**  
Le vaccin contient un « adjuvant » (AS03) pour induire une meilleure réponse immunitaire. Cet adjuvant contient du squalène (10,69 milligrammes), du DL- $\alpha$ -tocophérol (11,86 milligrammes) et du polysorbate 80 (4,86 milligrammes).
- **Autres composants :**  
Les autres composants sont :thiomersal, chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, phosphate monopotassique, chlorure de potassium, eau pour préparations injectables.

### Qu'est-ce qu'Arepanrix et contenu de l'emballage extérieur

Suspension et émulsion pour émulsion injectable.

La suspension est opalescente, translucide à blanchâtre, et peut légèrement sédimenter.

L'émulsion est un liquide homogène blanchâtre.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés. Le vaccin mélangé est une émulsion blanchâtre.

Une boîte d'Arepanrix contient :

- Une boîte de 50 flacons de 2,5 ml de suspension (antigène) correspondant à 10 doses
- Deux boîtes de 25 flacons de 2,5 ml d'émulsion (adjuvant) correspondant à 10 doses

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.  
Rue de l'Institut, 89  
B-1330 Rixensart  
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

#### **Luxembourg/Luxemburg**

GlaxoSmithKline s.a./n.v.  
Tél/Tel: + 32 2 656 21 11

#### **България**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
ул. Димитър Манов бл.10  
София 1408  
Тел.: + 359 2 953 10 34

#### **Magyarország**

GlaxoSmithKline Kft.  
Tel.: + 36-1-2255300

#### **Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
[gsk.czmail@gsk.com](mailto:gsk.czmail@gsk.com)

#### **Malta**

GlaxoSmithKline Malta  
Tel: + 356 21 238131

#### **Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
[dk-info@gsk.com](mailto:dk-info@gsk.com)

#### **Nederland**

GlaxoSmithKline BV  
Tel: + 31 (0)30 69 38 100  
[nlinfo@gsk.com](mailto:nlinfo@gsk.com)

#### **Deutschland**

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS

Tel: + 49 (0)89 360448701  
produkt.info@gsk.com

**Eesti**

GlaxoSmithKline Eesti OÜ  
Tel: +372 667 6900  
estonia@gsk.com

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline A.E.B.E  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**España**

GlaxoSmithKline, S.A.  
Tel: + 34 902 202 700  
es-ci@gsk.com

**France**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
Tél: + 33 (0) 800 00 12 12  
[grippeA@gsk.com](mailto:grippeA@gsk.com)

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

GlaxoSmithKline ehf.  
Sími: +354-530 3700

**Italia**

GlaxoSmithKline S.p.A.  
Tel: + 39 04 59 21 81 11

**Κύπρος**

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd  
Τηλ: + 357 22 39 70 00

**Latvija**

GlaxoSmithKline Latvia SIA  
Tel: + 371 67312687  
lv-epasts@gsk.com

**Lietuva**

GlaxoSmithKline Lietuva UAB  
Tel. +370 5 264 90 00  
info.lt@gsk.com

Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH.  
Tel: + 43 1 970 75-0  
at.info@gsk.com

**Polska**

GSK Commercial Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (22) 576 9000

**Portugal**

GlaxoSmithKline, Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: + 351 21 412 95 00  
[FL.PT@gsk.com](mailto:FL.PT@gsk.com)

**România**

GlaxoSmithKline (GSK) SRL  
Tel: + 40 (0)21 3028 208

**Slovenija**

GlaxoSmithKline d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 1 280 25 00  
medical.x.si@gsk.com

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 10 30 30 30  
Finland.tuoteinfo@gsk.com

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
[info.produkt@gsk.com](mailto:info.produkt@gsk.com)

**United Kingdom**

GlaxoSmithKline UK  
Tel: + 44 (0)808 100 9997  
customercontactuk@gsk.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est**

Une autorisation de Mise sur le Marché «conditionnelle» a été octroyée à ce médicament. Ceci signifie que des preuves supplémentaires sont attendues pour ce médicament.

L'Agence Européenne du Médicament (EMA) réexaminera régulièrement toute nouvelle information sur ce produit et cette notice sera mise à jour si nécessaire.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'EMA : <http://www.ema.europa.eu/>

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Arepanrix se présente en deux flacons :  
Suspension : flacon multidose contenant l'antigène,  
Emulsion : flacon multidose contenant l'adjuvant.

Avant administration, les deux composants doivent être mélangés.

Instructions pour le mélange et l'administration du vaccin :

1. Avant de mélanger les deux composants, l'émulsion (adjuvant) et la suspension (antigène) doivent être amenés à température ambiante. Des dépôts blanchâtres peuvent être observés dans le flacon de suspension; ces dépôts font partie de l'aspect physique normal de la suspension. L'émulsion présente un aspect blanchâtre.
2. Chaque flacon doit être agité et inspecté visuellement, afin de détecter la présence de toute particule étrangère inhabituelle (autres que les dépôts blanchâtres décrits ci-dessus) et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre des cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
3. Le vaccin est mélangé en prélevant à l'aide d'une seringue la totalité du contenu du flacon contenant l'adjuvant et en ajoutant celui-ci au contenu du flacon contenant l'antigène.
4. Après addition de l'adjuvant à l'antigène, le mélange doit être bien agité. Une fois mélangé, le vaccin est une émulsion blanchâtre. En cas d'autres modifications, jeter le vaccin.
5. Le volume du flacon d'Arepanrix après mélange est au moins de 5 ml. Le vaccin devra être administré conformément à la posologie recommandée (voir rubrique 3 «Comment est administré Arepanrix»).
6. Le flacon doit être agité avant chaque administration, inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Si l'un ou l'autre cas est observé (y compris des particules de caoutchouc venant du bouchon), jeter le vaccin.
7. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml (dose totale) ou 0,25 ml (demi-dose) doit être prélevée avec une seringue pour injection et administrée par voie intramusculaire.
8. Après mélange, utiliser le vaccin dans les 24 heures. Une fois mélangé, le vaccin peut-être conservé soit au réfrigérateur (2°C - 8°C) soit à température ambiante sans dépasser 25°C. S'il est conservé au réfrigérateur, il devra être amené à température ambiante avant chaque prélèvement.

Le vaccin ne doit pas être administré par voie intra-vasculaire.

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.